Aus der Kinderklinik A der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack)

Klinisch-experimentelle Provokation beim Anstrengungsasthma im Kindesalter, ein kontrollierter doppelblinder Vergleich zwischen Ketotifen und Dinatrium cromoglicicum

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dietrich Weihermann

1980

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0051

Aus der Kinderklinik A der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack)

Klinisch-experimentelle Provokation beim Anstrengungsasthma im Kindesalter, ein kontrollierter doppelblinder Vergleich zwischen Ketotifen und Dinatrium cromoglicicum

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dietrich Weihermann

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.:

PROF. DR. MED. KRÜSKEMPER

I. Berichterstatter
gez. Priv.Doz. Dr. E.A. Stemmann
II. Berichterstatter
gez.

PROF. DR. MED. ARNOLD

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung und Versuchsanordnung	3
III.	Ergebnisse	10
IV.	Diskussion	33
V.	Zusammenfassung	38
VI.	Literaturverzeichnis	39
VII.	Anhang	41

I. Einleitung

Daß ein Asthma auch durch körperliche Belastung hervorgerufen werden kann, ist lange bekannt. So schrieb Aretaios von Kappadozien (81 - 138 n. Chr.): "Wenn der Atem beim Laufen, bei gynmastischen Übungen oder bei sonstiger Arbeit schwerer wird, nennt man dies Asthma" (2).

Das Anstrengungsasthma ist häufig. Unter 300 kindlichen Asthmatikern im Alter von 5- 15 Jahren ließ es sich in knapp 50 % der Fälle nachweisen (7). Kinder, die ein Anstrengungsasthma haben, müssen Gleichaltrigen gegenüber immer wieder zurückstehen und sind dadurch und durch die Einschränkung ihres gesunden kindlichen Bewegungsdranges stark beeinträchtigt. Eine wichtige Voraussetzung für die gesunde psychische Entwicklung des Kindes ist aber die normale körperliche Leistungsfähigkeit. Deshalb wird versucht, das Anstrengungsasthma durch regelmäßige Einnahme eines Medikaments zu verhindern. Gelingt dies, was sich durch einen erneuten Belastungstest beweisen läßt, so bessert sich bei der Mehrzahl dieser Patienten nicht nur das Anstrengungsasthma, sondern die asthmatischen Beschwerden lassen insgesamt nach (9).

Die Wirkung von Antihistaminika auf das Anstrengungsasthma hat enttäuscht. In einer offenen Studie an 25 kindlichen Asthmatikern konnte gezeigt werden, daß Chlorphenaminmaleat (Polaronil^{R}) im Vergleich zum Dinatrium cromoglicicum (DNCG, Intal^{R}) eine signifikant geringere protektive Wirkung auf das Anstrengungsasthma besaß (8). In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Ketotifen (als Versuchssubstanz HC-20-511 genannt, im Handel als Zaditen^{R}) im Vergleich zu DNCG eine protektive Wirkung auf das

Anstrengungsasthma hat. Ketotifen besitzt bei äquimolarer Konzentration gegenüber Chlorphenamin ein stärkere antihistaminerge Wirkung und wirkt darüber hinaus wahrscheinlich auch hemmend auf die Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Die Wirkung von Ketotifen auf die Mastzellen unterscheidet sich von der des DNCG, das die Mastzelle stabilisiert.

II. Fragestellung und Versuchsanordnung

Fragestellung:

A. Zeigt HC 20-511 im Vergleich mit Dinatrium cromoglicicum (DNCG) eine protektive Wirkung bei durch Belastungstests provoziertem Bronchospasmus?
B. Wie ist die klinische Verträglichkeit?

Versuchsanordnung:

Doppelblinde, klinisch-experimentelle, kontrollierte Studie bei Patienten mit Asthma bronchiale / Provokation mit Anstrengungsasthma.

Bestimmungsmethode:

Bodyplethysmographie (Resistance und thorakales Gasvolumen). Verwendet wurde ein volumenkonstanter Pressure Plethysmograph SIREGNOST FD 91/40.

Patientenauswahl:

Es wurden Kinder zwischen 5 und 15 Jahren ausgesucht, Jungen und Mädchen. Die Kinder hatten ein mittelschweres Asthma bronchiale mit reversiblen Bronchospasmen in Intervallen. Es konnten positive Hautreaktionen mit bekannten Allergenen nachgewiesen werden. Die Kinder befanden sich in gutem klinischen Zustand. Sie wiesen nach körperlicher Belastung (Belastungstest) ohne Medikamenteneinfluß einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes (Resistance) von mehr als 4 cm H_2O/l/s über den Ruhewert auf (s. Bogen 2,1). Die Kinder führten an einem anderen Tag den Belastungstest erneut durch, diesmal 30 Minuten nach Inhalation eines Placebo.

Es wurden nur Patienten in die Studie einbezogen, bei denen sich erneut die Resistance um mindestens 4 cm H_2O/l/s über den Ruhewert erhöhte (s. Bogen 2,2).

Versuchsablauf:

Nach der Auswahl der Patienten wurden diese stationär aufgenommen. Es folgte eine Therapie-Periode durch eine 3-tägige Behandlung mit HC 20-511-Sirup bzw. DNCG-Kapseln (s. Bogen 1, s. Abb. 1, s. Präparate, s. Dosierung). Die Lungenfunktion wurde in diesem Zeitraum durch Peak-Flow-Meter-Messung überwacht. Am 4. Tag nahmen die Kinder um 8.00 Uhr die Testsubstanz ein. Um 12.00 Uhr führten sie den Belastungstest durch.

Belastungstest: Resistance und thorakales Gasvolumen wurden in Ruhe bestimmt. Es folgte ein Lauf zu ebener Erde von mindestens 6 Minuten Dauer. Die Geschwindigkeit des Laufs wurde so dosiert, daß eine submaximale Belastung erreicht wurde. Unmittelbar nach dem Lauf wurden Resistance und thorakales Gasvolumen in Abständen von 2 Minuten über einen Zeitraum von 10 Minuten registriert. Danach inhalierten die Kinder ein Bron[illegible]spasmolytikum und die Lungenfunktion wurde 30 Minuten nach Bronchospasmolyse abschließend bestimmt (s. Bogen 2,3). Trat nach der Belastung eine sehr starke Obstruktion ein, so wurde sie sofort durch Bronchospasmolyse unterbrochen (= Abbruch).

Präparate:

a) HC 20-511-Sirup à 1 mg/5 ml
(chemische Struktur: Hydrogenfumarat des 4-(1-Methyl-4-piperidylen)-4H-benzo (4,5) cyclohepta (1,2-b) thiophen-10 (9H)-on)

b) Dinatrium cromoglicicum (DNCG)
Pulver zur Inhalation in Kapseln
(chemische Struktur: 20 mg Dinatriumsalz des 1,3- bis (2-carboxy-chromon-5-yloxy)2-hydroxy-propan (Cromoclicinsäure) + 20 mg Saccharum lactis als Vehiculum)

c) Placebo zu HC 20-511-Sirup: inaktive Lösung
Placebo zu DNCG: inaktives Pulver zur Inhalation in Kapseln

Verabreichung:

HC 20-511-Sirup und Placebo zu HC 20-511 wurden peroral appliziert. DNCG-Pulver zur Inhalation in Kapseln wie auch Placebo zu DNCG wurden mittels Spinhaler inhaliert.
Die Codierung der Medikamente war dem Untersucher unbekannt.

Dosierung:

A. HC 20-511: 2 x 0,020 mg / 0,1 ml pro Kg Körpergewicht (morgens und abends) während mindestens 3 Tagen

B. DNCG: 4 Kapseln durch Inhalator (8^h, 12^h, 16^h, 20^h) während mindestens 3 Tagen einatmen

Es wurden 2 Gruppen von Patienten gebildet. Die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Gruppe und damit Therapieform erfolgte nach Zufallskriterien.

Patienten der Gruppe I erhielten:

8^h: HC 20-511-Sirup und Placebo zu DNCG
12^h: Placebo zu HC 20-511-Sirup und Placebo zu DNCG
16^h: Placebo zu HC-20-511-Sirup und Placebo zu DNCG
20^h: HC 20-511-Sirup und Placebo zu DNCG

Bezeichnung im Test: Gruppe I (HC 20-511)

Patienten der Gruppe II erhielten:

8^h:	Placebo zu HC 20-511-Sirup und DNCG
12^h:	Placebo zu HC 20-511-Sirup und DNCG
16^h:	Placebo zu HC 20-511-Sirup und DNCG
20^h:	Placebo zu HC 20-511-Sirup und DNCG

Bezeichnung im Test: Gruppe II (DNCG)
(s. Abb. 1)

Auswertung:

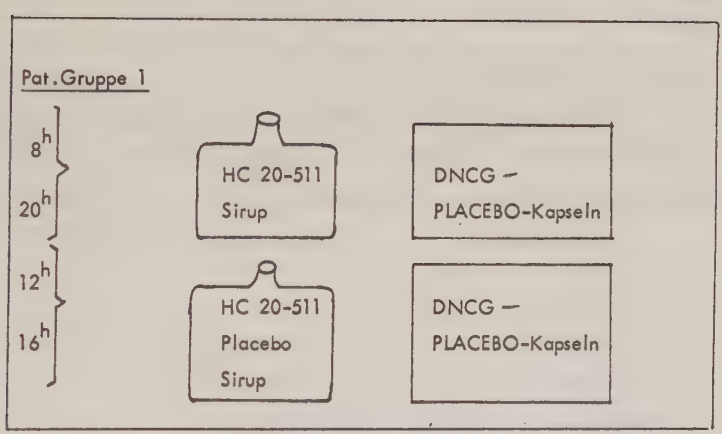
Sie erfolgte nach statistischen Gesichtspunkten und als Einzelauswertung

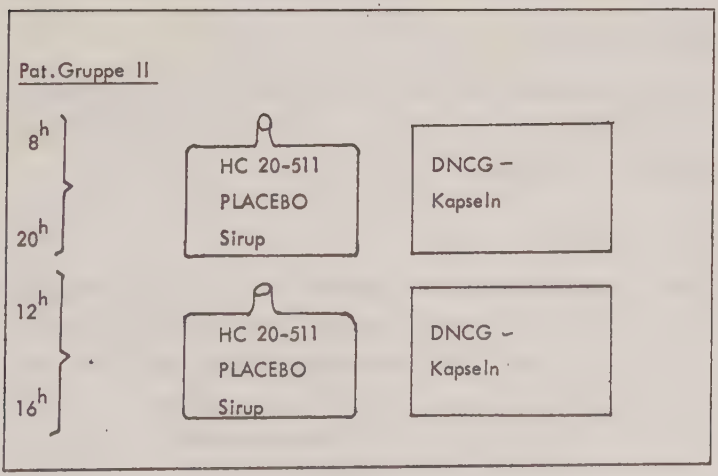
a) statistische Auswertung:
Betrachtet wurden die höchsten Werte der Resistance nach der körperlichen Belastung
- HC 20-511-Sirup (Wirksubstanz) und DNCG-Placebo gegen HC 20-511-Placebo und DNCG (Wirksubstanz)
- statistischer Vergleich (deskriptiv):
HC 20-511 (Wirksubstanz)und DNCG-Placebo gegen Placebo (s. Patientenauswahl) bzw. HC 20-511-Placebo und DNCG (Wirksubstanz) gegen Placebo (s. Patientenauswahl).

Da es sich im untersuchten Kollektiv um keine Normalverteilung im statistischen Sinn handelt, wurde für die statistische Auswertung der Wilcoxon-Test angewendet. Die Signifikanzgröße liegt bei $2\alpha \leqq 0{,}05$.

b) Einzelauswertung (protektive Wirkung):
Als Kriterium einer befriedigenden protektiven Wirkung durch die Testsubstanz war willkürlich unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungswerte ein Anstieg der Resistance von weniger als 4 cm $H_2O/l/s$ festgelegt worden.

Abb. 1: Dosierungsschema





Verträglichkeit:

Sie wurde anhand objektiver und subjektiver Parameter beurteilt:

a) objektive Parameter:
   - Blutdruck / mm Hg (im Sitzen (s. Bogen 1)
   - Herzfrequenz / Minute (im Sitzen) (s. Bogen 1)

b) subjektiver Parameter (s. Bogen 3, 4)
   - Sedation tagsüber
   - Müdigkeit
   - Mundtrockenheit
   - Schwindel
   - Magendruck
   - Brechreiz, Erbrechen
   - Appetitsteigerung bzw. Appetitminderung

Begleittherapie:

S. Bogen 5. Es durften keine Antihistaminika, Corticosteroide, Vasokonstriktoren verabreicht und keine Desensibilisierung durchgeführt werden.

Ausschlußgründe:

- Lokale und/oder interne Verabreichung von Medikamenten bzw. Impfstoffen, welche den Krankheitsverlauf beeinflussen (Antihistaminika, Corticosteroide, Dauerprophylaxe mit DNCG, Vasokonstriktoren, Desensibilisierung)
- Gleichzeitige Infektion der Atmungsorgane
- Leber- oder Niereninsuffizienz
- Erkrankungen, welche die Resorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Präparate beeinträchtigen könnten
- Patienten, die nicht in der Lage sind, den Zeitplan genauestens einzuhalten.

Sicherheitsmaßnahmen:

Die Patienten standen während der Untersuchung unter ständiger ärztlicher Kontrolle. Sie waren mit den Untersuchungen einverstanden. Die untersuchten Präparate sollten bei den Patienten im Falle einer protektiven Wirkung auch als Langzeitbehandlung verwendet werden. Bei Auslösung von Atemnot wurde der Test sofort unterbrochen. Bei Obstruktionen, die mit leichteren Beschwerden einhergingen, inhalierten die Kinder zwischen den Messungen reinen Sauerstoff.

III. Ergebnisse

Zuordnung der Patienten:

Gruppe I (HC 20-511), Pat.Nr. 1, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 23, 25
(n = 11)

Gruppe II (DNCG), Pat.Nr. 2, 3, 5, 6, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 22, 24
(n = 11)

Patientenverzeichnis:

Name, Altersverteilung, Geschlecht, Größe, Gewicht (s. Tabelle 1). Die Tabelle ist nach Patienten der Gruppe I und II geordnet aufgeschlüsselt. Zusätzlich wurde eine laufende Numerierung durchgeführt (Lf..Nr.)

Geschlechtsverteilung: Gruppe I (HC 20-511):
7 Jungen 4 Mädchen
Gruppe II (DNCG):
6 Jungen 5 Mädchen

Altersverteilung:
Gruppe I (HC 20-511): 5 - 15 Jahre (im Mittel 10 Jahre)
Gruppe II (DNCG): 5 - 13 Jahre (im Mittel 9,5 Jahre)

Ausgeschlossene Patienten:

Pat. Nr. 1 wegen unkontrollierter Begleittherapie
Pat. Nr. 8 Technischer Defekt am Meßgerät während der Messung der Lungenfunktion
Pat. Nr.17 Patient akut erkrankt, es wurde Zusatztherapie (Kortikosteroid, Sympathomimetikum) notwendig

Vorbehandlungsperiode:

Peak-Flow-Meter-Werte (PEF), s. Tabelle 2,3, Abb. 2

Tabelle 1: Patientenverzeichnis

Lf.Nr.	Pat.Nr.	Familien-name	Vorname	Alter Jahre	Geschlecht m / w	Größe cm	Gewicht kg
Gruppe I (HC 20-511)							
1	4	R.	S.	10	w	147	34,5
2	7	E.	S.	11	w	142	24,5
3	12	R.	J.	11	m	149	40,6
4	13	M.	P.	13	m	152	33,3
5	14	P.	B.	9	w	137,5	28,6
6	18	M.	S.	11	w	142,5	34,6
7	20	S.	S.	15	m	176	62,0
8	21	M.	M.	6	m	116,5	21,0
9	23	H.	K.	5	m	121	28,5
10	25	B.	O.	10	m	142	28,5
11	9	L.	C.	9	m	154	32,2
Gruppe II (DNCG)							
12	2	Sch.	P.	10	w	144	33,2
13	3	M.	V.	8	m	134,5	27,4
14	5	H.	St.	8	m	136,5	52,0
15	6	Sch.	C.	10	w	143,5	28,7
16	10	K.	M.	13	w	166,5	46,4
17	11	M.	S.	12	w	148,5	39,4
18	15	B.	U.	8	w	117	25,0
19	16	B.	M.	9	m	139	31,5
20	19	G.	T.	10	m	143	43,0
21	22	F.	M.	5	m	116	19,4
22	24	N.	S.	11	m	147	32,4

Tabelle 2: PEF-Werte

		1.Tag				2.Tag				3.Tag				4.Tag			
Lf. Nr.	Pat. Nr.	8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h
Gruppe I (HC 20-511)																	
1	4	260	265	230	210	245	180	230	265	265	255	220	210	225	205		
2	7	200	270	190	245	215	235	165	185	235	200	175	205	200	205		
3	12	280	285	285	280	270	280	280	275	265	265	265	270	275	280		
4	13	130	190	185	205	245	275	270	255	165	220	245	175	170	185		
5	14	260	295	250	230	240	225	275	210	260	230	260	260	250	245		
6	18	245	305	285	260	285	205	300	265	240	260	240	290	300	290		
7	20	465	420	440	395	365	385	420	440	400	450	410	400	400	410		
8	21	190	190	205	210	185	200	180	160	195	220	145	215	200	205		
9	23	140	120	160	120	140	160	160	150	140	180	175	170	165	180		
10	25	215	250	220	200	200	240	240	210	220	220	180	180	320	320		
11	9	240	335	320	270	300	335	340	290	280	240	305	315	280	260		
Gruppe II (DNCG)																	
12	2	305	320	325	320	290	280	280	270	235	255	280	250	260	-		
13	3	240	265	250	260	250	265	275	285	265	270	235	275	245	250		
14	5	140	225	155	145	155	165	170	180	190	215	180	185	175	190		
15	6	180	180	180	215	145	135	160	155	215	200	175	200	235	205		
16	10	380	395	400	385	395	410	410	395	395	400	410	390	380	385		
17	11	240	280	290	285	265	280	300	265	265	290	280	285	285	290		
18	15	230	235	225	265	215	235	235	250	210	200	230	265	210	220		
19	16	305	305	310	275	300	310	305	260	280	290	275	235	280	270		
20	19	250	290	260	260	250	285	300	245	270	340	320	320	300	315		
21	22	175	160	155	150	160	190	115	155	165	165	185	135	115	135		
22	24	245	250	245	185	225	270	240	225	225	280	310	270	260	280		

Tabelle 3: Mittelwerte mit Standardabweichung

PEF

		1.Tag				2.Tag				3.Tag				4.Tag			
Gruppe		8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h	8^h	12^h	16^h	20^h
I	M	238,6	265,9	251,8	238,6	244,5	247,3	260,0	245,9	242,3	249,1	238,2	244,6	253,2	253,2	-	-
(HC 20-511)	ST.A.	89,4	80,2	79,2	67,9	61,0	67,4	78,1	80,1	68,5	71,4	74,6	70,9	71,1	69,4	-	-
II	M	244,5	264,1	254,1	249,5	240,9	256,8	253,6	244,1	249,5	264,1	261,8	255,5	249,5	254,0	-	-
(DNCG)	ST.A.	67,7	65,8	75,4	72,0	73,8	75,2	82,5	68,0	60,6	68,1	71,0	68,4	68,9	70,7	-	-

Resistance in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse, Einzelwerte und ΔR_t:

Natur s. Tab. 4
Placebo s. Tab. 5
Wirksubstanz s. Tab. 6

Thorakales Gasvolumen in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse:

Natur s. Tab. 7
Placebo s. Tab. 8
Wirksubstanz s. Tab. 9

Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔR_t im Belastungstest (s. Abb. 3, Tabelle 10)

Tabelle 10:

	Gruppe I (HC 20-511)			Gruppe II (DNCG)		
ΔR_t (cm H_2O/l/se)	NAT	PLAC	WS	NAT	PLAC	WS
Mittelwert	22,9	18,0	13,2	29,5	27,5	14,9
Stand.-Abweichung	14,3	13,7	13,5	10,3	12,9	13,3

NAT = Natur
PLAC = Placebo
WS = Wirksubstanz

Resistance in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 4: NATUR (Verhalten im Belastungstest ohne vorherige Einnahme eines Medikamentes)

Einzelwerte und ΔR_t - Differenz zwischen dem Ruhewert und dem höchsten Wert nach Belastung[+]
R_t (cm H_2O/l/s)

Lf. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Bronchol.	Δ Rt
Gruppe I (HC 20-511)										
1	4	5,2	5,2	13,2	9,6	7,95	9,0	7,1	5,4	8,0
2	7	6,1	21,2	Abbr.	-	-	-	-	3,7	35,0
3	12	3,45	10,5	18,4	Abbr.	-	-	-	3,8	35,0
4	13	8,45	16,6	Abbr.	-	-	-	-	3,9	35,0
5	14	5,7	13,2	21,8	19,5	23,1	23,6	21,8	5,2	17,9
6	18	3,8	8,5	6,7	7,6	6,2	8,0	7,8	4,8	4,7
7	20	1,85	3,0	4,1	5,4	6,1	6,0	6,25	2,05	4,4
8	21	3,3	16,8	19,7	15,1	10,3	19,9	Abbr.	5,4	35,0
9	23	10,4	20,7	17,5	30,8	Abbr.	-	-	6,75	35,0
10	25	4,6	11,1	17,8	Abbr.	-	-	-	4,1	35,0
11	9	4,2	6,4	11,2	11,7	10,1	10,1	10,1	2,4	7,5
Gruppe II (DNCG)										
12	2	3,3	22,4	Abbr.	-	-	-	-	7,65	35,0
13	3	6,4	12,0	7,3	8,0	8,7	6,7	7,6	6,45	5,6
14	5	4,9	21,2	Abbr.	-	-	-	-	5,95	35,0
15	6	6,1	14,1	14,2	16,2	Abbr.	-	-	4,15	35,0
16	10	2,3	22,9	Abbr.	-	-	-	-	2,6	35,0
17	11	5,8	10,9	14,7	18,2	23,6	26,3	30,85	5,3	25,05
18	15	4,4	5,95	8,15	11,7	11,85	Abbr.	-	7,9	35,0
19	16	2,7	8,1	11,6	10,4	10,0	9,8	17,05	1,6	14,35
20	19	6,1	21,6	Abbr.	-	-	-	-	4,8	35,0
21	22	7,0	15,7	10,4	Abbr.	-	-	-	4,4	35,0
22	24	4,4	12,0	13,1	13,7	12,5	11,7	Abbr.	2,9	35,0

[+] Bei Abbruch (Abbr.) wurde Δ Rt mit 35 cm H_2O/l/s bewertet.

Resistance in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 5: Verhalten nach PLACEBO

Einzelwerte und Δ Rt - Differenz zwischen dem Ruhewert und dem höchsten Wert nach Belastung[+]

Rt (cm H_2O/l/s)

Lf. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Bronchol.	ΔRt
Gruppe I (HC 20-511)										
1	4	5,6	10,0	12,9	11,8	10,3	9,7	9,7	3,5	7,3
2	7	3,2	6,8	9,9	9,6	11,3	11,5	8,4	3,2	8,3
3	12	3,0	10,3	9,8	10,6	9,4	11,1	9,8	3,0	8,1
4	13	4,8	11,2	Abbr.	-	-	-	-	2,9	35,0
5	14	3,35	9,4	18,5	Abbr.	-	-	-	2,8	35,0
6	18	4,6	14,1	Abbr.	-	-	-	-	2,0	35,0
7	20	2,35	5,4	5,85	6,0	6,3	7,4	7,8	1,75	5,45
8	21	2,8	16,25	11,9	14,2	14,2	14,7	9,7	3,1	13,45
9	23	6,9	16,9	18,1	14,8	13,9	17,4	13,3	6,2	11,2
10	25	3,6	12,6	19,9	Abbr.	-	-	-	4,2	35,0
11	9	4,2	5,4	8,0	7,7	8,3	6,7	5,4	3,7	4,1
Gruppe II (DNCG)										
12	2	2,8	5,0	4,8	11,1	11,0	13,4	11,5	3,5	10,6
13	3	3,4	16,85	Abbr.	-	-	-	-	2,5	35,0
14	5	8,0	22,7	Abbr.	-	-	-	-	7,1	35,0
15	6	5,1	5,5	9,8	10,1	10,5	10,7	10,4	3,8	5,6
16	10	6,0	18,65	Abbr.	-	-	-	-	2,75	35,0
17	11	4,9	9,8	16,9	Abbr.	-	-	-	4,4	35,0
18	15	4,9	8,8	14,2	Abbr.	-	-	-	6,0	35,0
19	16	1,9	10,1	14,0	Abbr.	-	-	-	1,0	35,0
20	19	3,7	12,4	Abbr.	-	-	-	-	4,4	35,0
21	22	4,7	17,0	Abbr.	-	-	-	-	5,1	35,0
22	24	6,1	6,4	10,5	10,5	12,45	7,55	7,4	1,45	6,35

[+] Bei Abbruch (Abbr.) wurde Δ Rt mit 35 cm H_2O/l/s bewertet

Resistance in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 6: Verhalten nach WIRKSUBSTANZ

Einzelwerte und Δ Rt - Differenz zwischen dem Ruhewert und dem höchsten Wert nach Belastung+

Rt (cm H_2O/l/s)

Lfd. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Bronchol.	Δ Rt
Gruppe I (HC 20-511)										
1	4	4,3	10,6	9,1	9,3	7,0	7,4	6,3	2,7	6,3
2	7	3,7	6,2	15,2	28,3	Abbr.	-	-	1,95	35,0
3	12	3,4	7,8	7,85	10,6	7,6	5,5	6,3	3,3	7,2
4	13	4,5	12,9	Abbr.	-	-	-	-	7,1	35,0
5	14	3,8	2,8	4,6	6,2	7,55	7,3	7,0	3,05	3,75
6	18	3,9	4,55	5,3	7,65	5,3	7,95	8,75	3,3	4,85
7	20	2,15	5,0	5,5	6,5	5,1	7,2	7,85	2,55	5,7
8	21	2,3	5,5	4,1	4,75	2,8	4,9	3,6	3,1	3,2
9	23	4,9	11,3	12,8	12,8	10,65	8,9	7,7	4,5	7,9
10	25	3,4	11,1	11,6	16,3	22,8	35,1	35,7	4,1	32,3
11	9	3,0	3,25	3,7	6,3	7,2	6,7	6,9	3,3	4,2
Gruppe II (DNCG)										
12	2	4,1	6,9	26,3	Abbr.	-	-	-	7,35	35,0
13	3	5,1	5,6	10,2	8,7	9,9	7,5	7,5	3,8	5,1
14	5	7,0	9,9	17,3	18,2	15,5	10,6	7,9	4,2	11,2
15	6	4,2	9,4	11,05	8,0	6,25	8,8	6,8	4,8	6,85
16	10	3,6	11,2	15,3	Abbr.	-	-	-	2,5	35,0
17	11	2,85	3,9	5,6	9,9	9,3	9,8	9,0	3,0	7,05
18	15	5,8	16,5	Abbr.	-	-	-	-	6,2	35,0
19	16	4,15	8,3	12,3	9,6	8,1	9,8	7,25	1,65	8,15
20	19	2,9	6,4	10,1	9,8	15,1	14,6	17,3	2,8	14,4
21	22	3,6	6,8	5,8	6,6	7,3	5,8	6,7	6,15	3,7
22	24	4,3	4,7	6,35	6,8	4,9	5,9	6,05	3,45	2,5

+ Bei Abbruch (Abbr.) wurde Δ Rt mit 35 cm H_2O/l/s bewertet.

Thorakales Gasvolumen in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 7: NATUR (Verhalten im Belastungstest ohne vorherige Einnahme eines Medikamentes)

TGV ex (l)

Lf. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Broncholyse
Gruppe I (HC 20-511)									
1	4	2,46	2,97	2,18	2,55	2,46	2,55	2,36	2,02
2	7	3,28	4,22	Abbr.	-	-	-	-	3,40
3	12	2,24	2,81	2,81	Abbr.	-	-	-	1,89
4	13	3,37	2,03	Abbr.	-	-	-	-	3,62
5	14	2,13	2,60	2,60	3,01	2,60	2,80	2,70	2,31
6	18	2,30	2,80	2,80	2,69	3,13	2,30	2,80	1,61
7	20	3,03	3,38	3,51	3,26	2,92	2,92	2,81	2,92
8	21	2,11	2,02	2,11	1,94	2,20	1,61	Abbr.	1,77
9	23	1,63	1,79	2,22	2,32	Abbr.	-	-	1,47
10	25	2,19	2,37	2,77	Abbr.	-	-	-	2.29
11	9	2,36	2,97	3,57	3,98	3,44	3,44	3,44	2,86
Gruppe II (DNCG)									
12	2	2,46	2,86	Abbr.	-	-	-	-	2,65
13	3	1,30	2,56	2,01	2,01	2,01	2,19	1,84	2,76
14	5	1,89	4,38	Abbr.	-	-	-	-	1,56
15	6	1,85	2,92	3,61	3,12	Abbr.	-	-	1,77
16	10	2,62	5,72	Abbr.	-	-	-	-	2,93
17	11	2,37	2,77	2,87	3,09	2,56	2,98	3,09	2,56
18	15	2,04	2,22	2,22	1,71	1,87	Abbr.	-	2,13
19	16	2,06	2,91	2,71	2,81	3,02	2,71	3,02	1,89
20	19	2,69	2,90	Abbr.	-	-	-	-	2,69
21	22	1,57	1,42	1,57	Abbr.	-	-	-	1,99
22	24	2,28	2,47	2,57	2,57	2,57	2,47	Abbr.	2,12

Thorakales Gasvolumen in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 8: Verhalten nach PLACEBO

TGV ex (l)

Lf. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Broncholyse
Gruppe I (HC 20-511)									
1	4	2,20	2,77	2,57	2,29	2,67	2,57	2,57	2,20
2	7	3,14	3,25	4,19	3,50	3,63	3,63	3,63	3,02
3	12	1,91	2,97	3,31	2,97	3,08	2,75	3,08	1,83
4	13	3,13	3,37	Abbr.	-	-	-	-	2,88
5	14	2,03	2,30	3,00	Abbr.	-	-	-	2,03
6	18	1,78	2,12	Abbr.	-	-	-	-	1,61
7	20	2,71	3,03	3,64	3,51	3,51	3,91	3,64	2,92
8	21	1,77	1,85	1,94	1,85	1,85	1,77	1,77	1,38
9	23	1,40	1,71	1,88	1,96	1,79	1,79	1,79	1,25
10	25	1,62	2,79	3,14	Abbr.	-	-	-	2,03
11	9	2,55	3,32	3,08	3,44	2,97	3,20	3,14	2,97
Gruppe II (DNCG)									
12	2	2,18	1,92	1,68	2,75	2,86	2,65	3,07	2,27
13	3	1,93	1,84	Abbr.	-	-	-	-	1,45
14	5	1,50	2,44	Abbr.	-	-	-	-	1,35
15	6	2,19	2,47	2,77	2,98	2,57	2,57	2,57	2,19
16	10	2,93	5,75	Abbr.	-	-	-	-	3,16
17	11	2,35	3,19	3,30	Abbr.	-	-	-	2,35
18	15	1,63	1,79	1,97	Abbr.	-	-	-	1,17
19	16	2,71	3,03	Abbr.	-	-	-	-	1,95
20	19	1,68	2,75	Abbr.	-	-	-	-	2,01
21	22	1,65	2,35	Abbr.	-	-	-	-	1,73
22	24	1,83	2,26	2,54	2,54	2,54	2,35	2,35	1,83

Thorakales Gasvolumen in Ruhe, nach körperlicher Belastung und nach Bronchospasmolyse

Tabelle 9: Verhalten nach WIRKSUBSTANZ

TGV ex (l)

Lf. Nr.	Pat. Nr.	Ruhe	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	nach Broncholyse
Gruppe I (HC 20-511)									
1	4	2,09	2,36	2,27	2,27	2,18	2,36	2,36	1,84
2	7	3,00	3,60	3,87	3,87	Abbr.	.	.	3,11
3	12	1,76	1,76	2,27	2,45	2,36	2,27	2,27	2,92
4	13	3,37	4,85	Abbr.	-	-	-	-	3,76
5	14	2,03	2,30	2,12	2,21	2,49	2,39	2,68	2,21
6	18	2,73	2,54	2,63	2,84	2,94	2,73	2,84	1,59
7	20	2,71	3,64	3,91	3,64	3,91	3,91	4,21	2,81
8	21	1,28	1,35	1,43	1,43	1,51	1,28	1,28	1,20
9	23	1,47	1,79	1,71	1,79	1,79	1,55	1,63	1,25
10	25	1,70	2,39	2,89	2,68	3,51	2,68	2,89	1,95
11	9	2,48	3,11	2,78	3,34	2,99	2,88	2,99	2,75
Gruppe II (DNCG)									
12	2	2,27	2,76	3,20	Abbr.	-	-	-	2,55
13	3	1,53	2,32	2,14	2,14	2,10	1,93	1,88	1,68
14	5	1,41	2,23	2,23	2,14	1,97	2,06	1,80	1,72
15	6	1,84	2,55	2,36	2,18	2,45	2,27	2,09	2,00
16	10	2,44	3,68	4,41	Abbr.	-	-	-	2,81
17	11	2,45	2,35	2,45	2,64	2,64	2,96	2,96	2,75
18	15	1,55	2,40	Abbr.	-	-	-	-	1,63
19	16	1,87	3,03	3,26	2,71	2,81	2,31	2,50	2,13
20	19	1,84	2,19	2,47	2,67	2,57	2,67	2,88	1,76
21	22	1,49	1,82	1,82	1,82	1,57	1,82	1,73	1,49
22	24	1,76	2,27	2,55	2,46	2,18	2,27	2,27	1,60

Statistische Auswertung (Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben)
WIRKSUBSTANZ: Vergleich Gruppe I (HC20-511) gegen Gruppe II (DNCG)
Verhalten der Resistance (Δ Rt)

Auflistung der Ränge der 1. Stichprobe (Gruppe I)

Beobachtung	Lf. Nr.	Rang	Bind. Länge
3.20000	8	2.0	1
3.75000	5	4.0	1
4.20000	11	5.0	1
4.85000	6	6.0	1
5.70000	7	8.0	1
6.30000	1	9.0	1
7.20000	3	12.0	1
7.90000	9	13.0	1
32.30000	10	17.0	1
35.00000	2	20.0	5
35.00000	4	20.0	5

Auflistung der Ränge der 2. Stichprobe (Gruppe II)

Beobachtung	Lf. Nr.	Rang	Bind. Länge
2.50000	22	1.0	1
3.70000	21	3.0	1
5.10000	13	7.0	1
6.85000	15	10.0	1
7.05000	17	11.0	1
8.15000	19	14.0	1
11.20000	14	15.0	1
14.40000	20	16.0	1
35.00000	12	20.0	5
35.00000	16	20.0	5
35.00000	18	20.0	5

Rangsumme der 1. Stichprobe = 116.0 Stichprobenumfang = 11

Rangsumme der 2. Stichprobe = 137.0 Stichprobenumfang = 11

Vertrauensgrenze für die Rangnummer 11 ($2\alpha \leq 0{,}05$) 96 - 157

Δ Rt Gruppe I (HC 20-511) nicht signifikant < Δ Rt Gruppe II (DNCG)

Statistische Auswertung (deskriptiv)

Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben

NATUR: Vergleich Gruppe I (HC 20-511) gegen Gruppe II (DNCG)
Verhalten der Resistance (Δ Rt)

Auflistung der Ränge der 1. Stichprobe (Gruppe I)

Beobachtung	Lf.Nr.	Rang	Bind.Länge
4.00000	7	1.0	1
4.70000	6	2.0	1
7.50000	11	4.0	1
8.00000	1	5.0	1
17.90000	5	7.0	1
35.00000	2	15.5	14
35.00000	3	15.5	14
35.00000	4	15.5	14
35.00000	8	15.5	14
35.00000	9	15.5	14
35.00000	10	15.5	14

Auflistung der Ränge der 2. Stichprobe (Gruppe II)

Beobachung	Lf.Nr.	Rang	Bind.Länge
5.60000	13	3.0	1
14.35000	19	6.0	1
25.05000	17	8.0	1
35.00000	12	15.5	14
35.00000	14	15.5	14
35.00000	15	15.5	14
35.00000	16	15.5	14
35.00000	18	15.5	14
35.00000	20	15.5	14
35.00000	21	15.5	14
35.00000	22	15.5	14

Rangsumme der 1. Stichprobe = 112.0 Stichprobenumfang = 11

Rangsumme der 2. Stichprobe = 141.0 Stichprobenumfang = 11

Vertrauensgrenzen für die Rangnummer 11 ($2\alpha \leqq 0{,}05$) 96 - 157

Δ Rt Gruppe I (HC 20-511) nicht signifikant< Δ Rt Gruppe II (DNCG)

Statistische Auswertung (deskriptiv):

Wilcocon-Test für Paardifferenzen

Gruppe I (HC 20-511): PLACEBO gegen WIRKSUBSTANZ

Auflistung der Ränge nach Eingabe:

vor	nach	Diff.	Rang
7.30000	6.30000	1.00000	4.00
8.30000	35.00000	-26.70000	8.00
8.10000	7.20000	0.90000	3.00
35.00000	35.00000	0.0	-
35.00000	3.75000	31.25000	10.00
35.00000	4.85000	30.15000	9.00

Fortsetzung:

vor	nach	Diff.	Rang
5.45000	5.70000	- 0.25000	2.00
13.45000	3.20000	10.25000	7.00
11.20000	7.90000	3.30000	6.00
35.00000	32.30000	2.70000	5.00
4.10000	4.20000	- 0.10000	1.00

Ausgabe der positiven Differenzen:

Beobachtung vor	nach	Diff.	Lf.Nr.	Rang	Bindlänge
8.10000	7.20000	0.90000	3	3.0	1
7.30000	6.30000	1.00000	1	4,0	1
35.00000	32.30000	2.70000	10	5.0	1
11.20000	7.90000	3.30000	9	6.0	1
13.45000	3.20000	10.25000	8	7.0	1
35.00000	4.85000	30.15000	6	9.0	1
35.00000	3.75000	31.25000	5	10.0	1

Ausgabe der negativen Differenzen:

Beobachtung vor	nach	Diff.	Lf.Nr.	Rang	Bindlänge
4.10000	4.20000	0.10000	11	1.0	1
5.45000	5.70000	0.25000	7	2.0	1
8.30000	35.00000	26.70000	2	8.0	1

Ausgabe der 0-Differenzen:

Beobachtung	Lf.Nr.
35.00000	4

Rangsu. der pos. Differenzen = 44,0 Anzahl = 7

Rangsu. der neg. Differenzen = 11.0 Anzahl = 3

Anzahl aller von Null verschiedenen Differenzen = 10

Anzahl der Null-Differenzen = 1

Vertrauensgrenze für die von Null verschiedenen Paare (n = 10) 8 - 47

Beurteilung: kein signifikanter Unterschied

Statistische Auswertung (deskriptiv)

Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Gruppe II (DNCG): PLACEBO gegen WIRKSUBSTANZ

Auflistung der Ränge nach Eingabe:

vor	nach	Diff.	Rang
10.60000	35.00000	-24.40000	5.00
35.00000	5.10000	29.90000	8.00
35.00000	11.20000	23.80000	4.00
5.60000	6.85000	- 1.25000	1.00
35.00000	35.00000	0.0	-
35.00000	7.05000	27.95000	7.0
35.00000	35.00000	0.0	-
35.00000	8.15000	26.85000	6.0
35.00000	14.40000	20.60000	3.00
35.00000	3.70000	31.30000	9.00
6.35000	2.50000	3.85000	2.00

Ausgabe der positiven Differenzen:

Beobachtung vor	nach	Diff.	Lf.Nr.	Rang	Bindlänge
6.35000	2.50000	3.85000	11	2.0	1
35.00000	14.40000	20.60000	9	3.0	1
35.00000	11.20000	23.80000	3	4.0	1
35.00000	8.15000	26.85000	8	6.0	1
35.00000	7.05000	27.95000	6	7.0	1
35.00000	5.10000	29.90000	2	8.0	1
35.00000	3.70000	31.30000	10	9.0	1

Ausgabe der negativen Differenzen:

Beobachtung vor	nach	Diff.	Lf.Nr.	Rang	Bindlänge
5.60000	6.85000	1.25000	4	1.0	1
10.60000	35.00000	24.40000	1	5.0	1

Ausgabe der 0-Differenzen:

Beobachtung	Lf.Nr.
35.00000	5
35.00000	7

Rangsu. der pos. Differenzen = 39.0 Anzahl = 7
Rangsu. der neg. Differenzen = 6.0 Anzahl = 2
Anzahl aller von Null verschiedenen Differenzen = 9
Anzahl der Null-Differenzen = 2
Vertrauensgrenzen für die von Null verschiedenen Paare (n = 9) 5 - 40
Beurteilung: kein signifikanter Unterschied

Einzelauswertung (s.Tabelle 11 und 12)

Resistance

Tabelle 11: Anzahl der geschützten Patienten (nach Minuten)

	n = 11	sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Bewertung
Gruppe I	(HC 20-511)	5	5	4	5	6	6	n.s.
Gruppe II	(DNCG)	7	3	4	4	5	6	n.s.

Tabelle 12: Anstieg der Resistance (Δ Rt in cm $H_2O/l/s$)

Δ Rt	Gruppe I (HC 20-511) (n)			Gruppe II (DNCG) (n)		
	NAT	PLAC	WS	NAT	PLAC	WS
0 - 4,0	0	0	2	0	0	2
4,1 - 8,0	4	3	6	1	2	3
8,1 und mehr (Abbruch)	7	8	3	10	9	6

s. Abb. 4 und 5

Verträglichkeit: Objektive Parameter :

Verhalten von Blutdruck s. Tabelle 13, Abb. 6

Verhalten von Herzfrequenz s. Tabelle 14, Abb. 7

Mittelwerte und Standard abweichung s. Tabelle 15

Subjektive Parameter: s. Abb. 8, Tabelle 16, 17

Tabelle 16:

	Gruppe I (HC 20-511) (n)	Gruppe II (DNCG) (n)
Appetitminderung	2	4
Appetitsteigerung	4	0
Erbrechen	2	2
Brechreiz	3	2
Magendruck	2	3
Schwindel	1	1
Mund trocken	4	1
Müdigkeit	5	4
Sedation	0	0

Tabelle 17:

	Gruppe I (HC 20-511) n	Gruppe II (DNCG) n
Keine Nebenwirkungen	4 (Pat. 4, 9, 19, 25)	5 (Pat. 2, 6, 10, 19, 22)
Nebenwirkungen	7 (Pat. 7, 12, 13, 14, 18, 21, 23)	6 (Pat. 3, 5, 11, 15, 16, 24)

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
	Gruppe I (HC 20-511)				Gruppe II (DNCG)			
Appetitminderung		12 18			16	5 15 16 24	16	
Appetitsteigerung	7 18 23	7	7 14 18	7 14				
Erbrechen		13 18						3 11
Brechreiz		13 18	12					3 11
Magendruck		13 18			15	16		11
Schwindel		13			16			
Mund trocken	14 23	13	14 21				16	
Müdigkeit	12 13	12 14 18	12 21	21	5 7 16 24		24	
Sedation tagsüber								

Eingetragen ist die Patientennummer

Abbildung 8:

Tabelle 13: Blutdruck

Blutdruck (RR) mmHg

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Lf. Nr.	Pat.Nr.	RR	RR	RR	RR
Gruppe I (HC 20-511)					
1	4	100/60	110/75	110/75	105/65
2	7	120/70	95/65	105/65	90/60
3	12	100/70	110/80	110/75	100/70
4	13	130/80	130/80	110/65	110/60
5	14	100/65	100/80	100/65	100/75
6	18	100/70	100/70	110/70	100/60
7	20	120/65	120/70	125/65	115/65
8	21	105/65	110/75	130/95	130/80
9	23	110/70	110/70	95/60	105/65
10	25	100/70	100/70	100/60	100/80
11	9	110/80	95/65	95/60	95/70
Gruppe II (DNCG)					
12	2	110/75	110/70	105/65	115/65
13	3	95/55	90/65	90/60	120/80
14	5	120/85	120/80	115/75	135/85
15	6	115/80	125/65	115/70	100/60
16	10	100/60	105/65	95/55	100/60
17	11	100/65	100/70	100/65	100/65
18	15	90/55	110/75	80/55	120/70
19	16	115/75	115/70	110/65	110/70
20	19	100/80	110/75	110/65	100/65
21	22	105/65	105/65	95/60	100/65
22	24	120/70	115/75	110/70	120/70

Tabelle 14: Herzfrequenz

Herzfrequenz (HF) Schläge/min

		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Lf.Nr.	Pat.Nr.	HF	HF	HF	HF
Gruppe I (HC 20-511)					
1	4	88	100	112	76
2	7	140	110	95	120
3	12	76	104	88	84
4	13	76	72	96	88
5	14	108	80	80	88
6	18	80	116	116	108
7	20	76	56	72	84
8	21	96	84	92	88
9	23	84	92	104	76
10	25	96	80	84	88
11	9	84	80	80	84
Gruppe II (DNCG)					
12	2	104	124	104	104
13	3	104	96	104	100
14	5	112	116	112	120
15	6	120	96	124	112
16	10	76	64	72	68
17	11	100	112	96	72
18	15	104	88	100	80
19	16	96	92	84	88
20	19	72	100	100	104
21	22	96	104	100	108
22	24	80	80	60	92

Tabelle 15: Mittelwerte mit Standardabweichung

Blutdruck (mmHg)

		1.Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Gruppe I	M	108,6/69,5	107,3/72,7	108,2/68,6	104,5/68,2
(HC 20-511)	ST.A.	10,5/ 6,1	10,8/ 5,6	11,2/10,3	10,8/ 7,5
Gruppe II	M	106,4/69,5	109,5/70,5	102,3/64,1	111,0/68,6
(DNCG)	ST.A.	10,3/10,4	9,6/ 5,2	11,3/ 6,3	12,0/ 7,8

Herzfrequenz (Schläge/min)

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Gruppe I	M	91,3	88,5	92,6	89,5
(HC 20-511)	ST.A.	19,1	17,8	13,8	13,2
Gruppe II	M	96,7	97,5	96,0	93,3
(DNCG)	ST.A.	15,1	16,9	18,0	16,8

Begleittherapie:

3 Patienten erhielten eine Begleittherapie

Pat. 3 Jodkali (Kalium jodatum Compr.®)

Pat. 6 Cephalexinummonohydrat (Oracef®)
Bromhexon-HCl (Bisolvon®)

Pat. 9 Cephalexinummonohydrat (Oracef®)
Jodkali (Kalium jodatum Compr.®)
Xylometazolin-HCl (Otriven®)

IV. Diskussion

Antihistaminika sind in der Lage, ein Anstrengungsasthma zu verhindern. Dies konnte in einer offenen Studie gezeigt werden. Die protektive Wirkung auf das Anstrengungsasthma durch das Antihistaminikum Chlorphenaminmaleat war allerdings nicht so ausgeprägt, wie die von Dinatrium cromoglicicum (DNCG) (8).

Mit dem HC 20-511 (Zaditen^{R}) steht eine Substanz zur Verfügung, die stärkere histaminolytische Eigenschaften als Chlorphenamin besitzt. Dies konnte in Tierversuchen (Histamintoxizitätstest, Histamin-Asthma-Test, histaminbedingter Bronchospasmus, Serum-anaphylaktischer Schock u.a.) belegt werden. Es lag also der Gedanke nahe, diese Substanz HC 20-511 in ihrer protektiven Wirkung auf das Anstrengungsasthma im Vergleich zum DNCG zu untersuchen. Erfahrungen über die protektive Wirkung von HC 20-511 auf das Anstrengungsasthma bei Kindern liegen bislang nicht vor.

Das HC 20-511 gehört zur Strukturklasse der Benzo-cycloheptathiophene. Es ist ein feinkristallines, gelblich/graues, schwach bitter schmeckendes Pulver, das sich als Hydrogenfumarat leicht in Wasser löst. HC 20-511 ist als Histaminolytikum zu charakterisieren. Es besitzt keine unmittelbar bronchospasmolytischen oder antiinflammatorischen Eigenschaften. Daher eignet es sich auch nicht zur Akutbehandlung. HC 20-511 muß 2 mal täglich oral eingenommen werden.

Das Dinatrium cromoglicicum (DNCG Intal ^{R}) wirkt stabilisierend auf die Mastzellen, so daß Mediatoren wie z.B. Histamin u.a. nicht freigesetzt werden können (1, 3). Die protektive

Wirkung auf das Belastungsasthma ist mehrfach bewiesen (4, 5, 6). DNCG ist ein bitter schmeckendes Pulver. Es wird mit dem Geschmackskorrigens Saccharum lactis mit Hilfe des Spinhalers^{R} inhaliert. Die Inhalationen erfolgen 4-mal täglich. DNCG wirkt nicht broncholytisch. Es wird zur Vorbeugung vor Asthmaanfällen inhaliert und eignet sich nicht zur Akuttherapie.

Es wurde eine doppelblinde, klinisch-experimentelle, kontrollierte Studie bei Kindern mit Anstrengungsasthma durchgeführt. Die Fragen lauteten:

A. Zeigt HC 20-511 Sirup im Vergleich zu Dinatirum cromoglicicum (DNCG) eine protektive Wirkung beim Anstrengungsasthma?

B. Wie ist die klinische Verträglichkeit von HC 20-511?

Die Untersuchungen fanden statt an 22 Kindern. Es wurden 2 Gruppen gebildet - Gruppe I 7 Jungen, 4 Mädchen, Alter 5 - 15 Jahre (Im Mittel 10 Jahre) - Gruppe II 6 Jungen, 5 Mädchen, Alter 5 - 13 Jahre (im Mittel 9,5 Jahre). Es handelt sich um Patienten mit einem schweren Anstrengungsasthma. Sie wiesen im Belastungstest, d.h. nach einem Dauerlauf über 6 Minuten zu ebener Erde, einen Anstieg der Resistance von über 4 cm $H_2O/l/s$ über den Ruhewert vor Versuchsbeginn auf. Auch nach vorheriger Gabe eines Placebo wurde ein signifikanter Anstieg der Resistance gesehen. Bei den meisten Patienten war die bronchiale Reaktion nach Belastung so heftig, daß sie durch Bronchospasmolyse unterbrochen werden mußte. Der Belastungstest wurde wiederholt nach einer 3-tägigen stationären Vorbehandlungszeit mit Medikamenten:

Gruppe I erhielt	um 8^h und 20^h HC 20-511-Sirup (Wirksubstanz) und DNCG-Placebo um 12^h und 16^h HC 20-511 Placebo (Sirup)und DNCG-Placebo
Gruppe II bekam	um 8^h, 12^h, 16^h und 20^h HC 20-511 Placebo (Sirup) und DNCG (Wirksubstanz)
Die Dosierung betrug:	HC 20-511 0,02 mg/0,1 ml/kg KG DNCG 20 mg Wirksubstanz + 20 mg Saccharum lactis Die Placebo enthielten inaktive Lösung bzw. Pulver

HC 20-511 wurde peroral verabreicht, DNCG inhaliert mittels eines Spinhaler. Der Belastungstest fand 4 Stunden nach Gabe der Medikamente statt.

Zu A:
Protektive Wirkung im Belastungstest (s. Statistik S. 21 - 22). Gruppe I HC 20-511 (Wirksubstanz) gegen Gruppe II DNCG (Wirksubstanz). Es bestand kein signifikanter Unterschied für Δ Rt in den Gruppen.

a) Gruppe I und II unterschieden sich bei Betrachtung von Δ Rt nicht signifikant voneinander (Verhalten ohne Medikamente = Natur), s. Statistik S. 22 - 23.

b) Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Gruppe I (HC 20-511) bei einem Vergleich PLACEBO zur WIRKSUBSTANZ Δ Rt nach Wirksubstanz war nicht signifikant $<$ Δ Rt Placebo. s. Statistik S. 23 - 24.

c) Gruppe II (DNCG): Δ Rt Wirksubstanz nicht signifikant $<$ Δ Rt Placebo, s. S. 25 - 26.

In der Einzelauswertung zeigte sich bei Betrachtung der Anzahlt der geschützten Patienten (aufgegliedert in Minuten nach dem Belastungstest) kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I (HC 20-511 Wirksubstanz) zu Gruppe II (DNCG Wirksubstanz) (s. Tab. 11). Als protektive Wirkung war zuvor ein Anstieg der Resistance von nicht mehr als 4 cm $H_2O/l/s$ im Belastungstest empirisch willkürlich festgelegt worden. Ein Ausbleiben des Bronchospasmus bis 10 Minuten nach der Belastung (Δ RT < 4,1 cm $H_2O/l/s$ war in Gruppe I (HC 20-511) bei 2 Kindern und in Gruppe II (DNCG) ebenfalls bei 2 Kindern zu beobachten (= Wirksamkeit sehr gut). Bei 6 Patienten der Gruppe I (HC 20-511) und 3 Kindern der Gruppe II (DNCG) war die Wirkung mässig (Δ Rt 4,1 - 8 cm $H_2O/l/s$). 3 Kinder in der Gruppe I (HC 20-511) und 6 Kinder in der Gruppe II (DNCG) zeigten praktisch eine fehlende Wirksamkeit an (Δ Rt 8,1 cm $H_2O/l/s$ und mehr bzw. Abbruch der Reaktion, s. Tab. 12). Bei Betrachtung dieser Zahlen muß berücksichtigt werden, daß es sich um Patienten mit einem schweren Anstrengungsasthma handelt.

Eine Überwachung der Lungenfunktion mit Hilfe des WRIGHT'schen Peak-flow-Meter ergab bei Betrachtung keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Vorbehandlungsperiode.

Zu B:
Nebenwirkungen traten in der Gruppe I (HC 20-511) bei 7 Patienten und in der Gruppe II (DNCG) bei 6 Kindern auf. In der Gruppe I (HC 20-511) standen Appetitsteigerung, Müdigkeit und trockener Mund,in der Gruppe II (DNCG) Appetitminderung, Müdigkeit und Magendruck im Vordergrund (s. Tab. 16, 17). Die Mehrzahl der Kinder wurden durch die Nebenwirkungen nicht in ihrer

Tagesaktivität beeinträchtigt, sie gaben die Symptome erst nach genauer Befragung an. In der Gruppe I (HC 20-511) trat bei einem Patienten ein starker Brechreiz und bei einem zweiten eine starke Appetitsteigerung auf.
Bei der Gruppe II (DNCG) war 1 mal starker Brechreiz festzustellen (s. Abb. 8). Bei keinem Kind mußte die Behandlung wegen schwerer Nebenwirkungen oder toxischer Reaktion abgebrochen werden.

Die Mittelwertskurven von Blutdruck und Herzfrequenz zeigen bei einfacher Betrachtung keine wesentlichen Unterschiede (s. Abb. 6, 7, Tab. 13 - 15).

3 Patienten mußten ausgeschlossen werden: 1 mal unkontrollierte Begleittherapie, 1 mal Defekt am Meßgerät, 1 mal Infekt.

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich abschließend wie folgt beantworten:

A: HC 20-511-Sirup zeigt im Vergleich mit Dinatrium cromoglicicum 4 Stunden nach Einnahme eine gleich starke protektive Wirkung auf das Anstrengungsasthma.

B. Die Verträglichkeit von HC 20-511-Sirup war bei den meisten Patienten sehr gut - gut, bei 2 Kindern mässig (zum Vergleich DNCG bei 1 Kind mässige Verträglichkeit).

V. Zusammenfassung

HC 20-511 (Ketotifen, Zaditen^{R}) und Dinatrium cromoglicicum (DNCG, Intal^{R}) wurden in ihrer protektiven Wirkung auf das Anstrengungsasthma geprüft. Die Untersuchung geschah an 22 Kindern im Alter von 5 - 15 Jahren in Form einer doppelblinden, kontrollierten Studie. Das HC 20-511 wirkt histaminolytisch, DNCG Mastzell-stabilisierend. HC 20-511 wurde zweimal am Tag als Sirup in einer Einzeldosis von 0,02 mg/kg Kp-Gewicht eingenommen, DNCG viermal täglich inhaliert (Einzeldosis 20 mg). Nach einer Vorbehandlungszeit von drei Tagen wurde am vierten Tag vier Stunden nach Applikation des Medikaments die protektive Wirkung auf das Anstrengungsasthma gemessen. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen ermitteln. Auch während der Vorbehandlungszeit konnte kein Unterschied zwischen beiden Substanzen gefunden werden. Nebenwirkungen bestanden beim HC 20-511 in Appetitsteigerung, Müdigkeit und Mundtrockenheit, bei dem DNCG in Appetitminderung, Müdigkeit und Magendruck. Die Symptome wurden erst auf intensive Befragung von den Kindern angegeben.

VI. Literaturverzeichnis

1. Altounyan, R.E.C.:
Inhibition of experimental asthma by a new compound-Disodium cromoglycate
Acta allerg. 22, 487 (1967)

2. Aretaios von Kappadozien:
Opera
in: v. C. Hude: Corpus Medicorum Graecorum Bd. 2
Leipzig-Berlin 1923, 2°, Leipzig 1958

3. Cox, J.S.G.:
A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism
Nature 216, 1328 (1967)

4. Godfrey, S.:
Exercise testing in children
Saunders, London-Philadelphia-Toronto 1974

5. Simonsson,B.G., Skoogh, B.-E., Ekström-Jodal, B.:
Exercise-induced airways constriction
Thorax 27, 169 (1972)

6. Stemmann, E.A., Kosche, F.:
A comparison of the effects of inhaled SCH 1000, sodium cromoglycate and adrenergic drugs on exercise-induced asthma in children
Postgr. Med. J. Suppl. 7, 195 (1975)

7. Stemmann, E.A.:
Zur Frage des Anstrengungsasthmas
Therapiewoche 27, 4368 (1977)

8. Stemmann, E.A.:
Diagnostische Differenzierung der Asthmaformen im Kindesalter durch Lungenfunktionsprüfungen zur Verbesserung der therapeutischen Resultate
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1976

9. Stemmann, E.A.
Diagnostische Differenzierung asthmatischer Syndrome bei bei Kindern unter Einschluß der spezifischen Hyposensibilisierung
Utrecht, Allergy Therapy Study Day, 12. März 1977
Hyposensitation Problems 2, 15 (1977), B.V.Hal

VII. Anhang

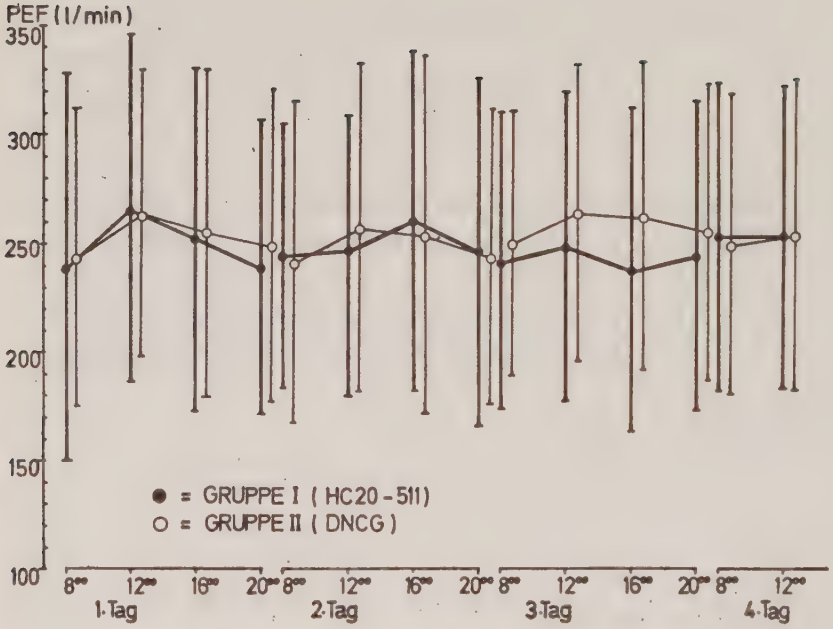


Abb. 2:

Peak-flow-meter-Werte (PEF) in der Vorbehandlungsperiode für die Gruppe I (HC 20-511) und Gruppe II (DNCG). Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichung. Es besteht kein wesentlicher Unterschied im Verlauf der Mittelwertskurven.

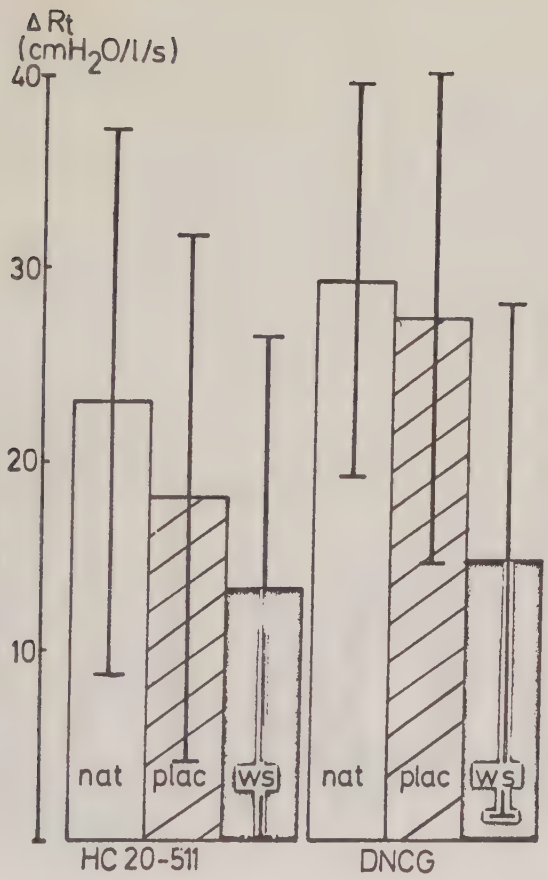


Abb. 3:

Anstieg der Resistance (Δ Rt) im Belastungstest für die Gruppe I (HC 20-511) und II (DNCG). Aufgetragen sind die Mittelwerte mit Standardabweichung, a) Verhalten ohne Medikament (nat), b) nach Vorgabe eines Placebo (plac) und c) nach Applikation der Wirksubstanz (ws). Untersucht wurden in der Gruppe I und II je 11 Patienten. Es besteht kein signifikanter Unterschied für Δ Rt nach Gabe der Wirksubstanz HC 20-511 bzw. DNCG.

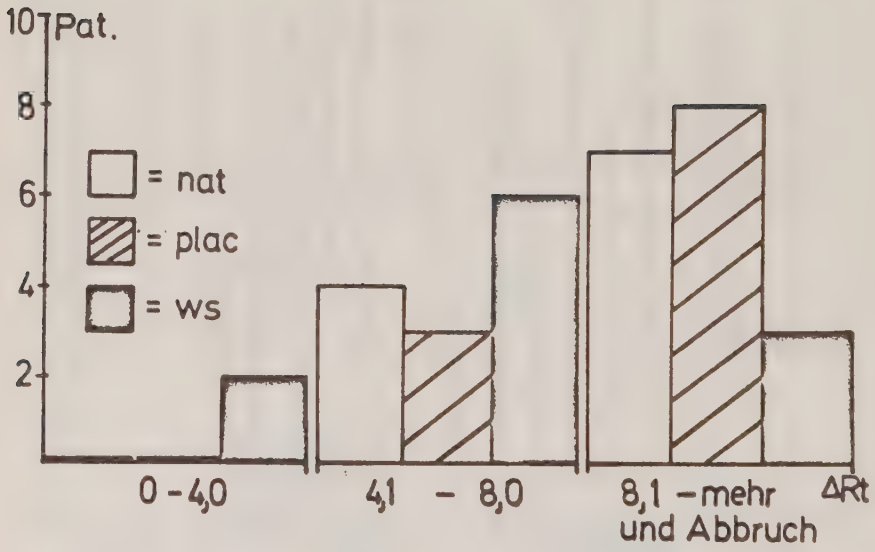


Abb. 4:

Anstieg der Resistance (ΔRt) im Belastungstest a) ohne Medikament (nat), b) nach Vorgabe eines Placebo (plac), c) nach Einnahme der Wirksubstanz (Ws) HC 20-511. Nach Gabe der Wirksubstanz war dieWirkung sehr gut bei 2 Patienten (ΔRt < 4,1 cm H_2O/l/s), bei 6 Kindern war die Wirkung mässig (ΔRt 4,1 - 8,0 cm H_2O/l/s) und bei 3 Kindern war praktisch keine Wirkung zu erkennen (ΔRt 8,1 cm H_2O/l/s und mehr bzw. Abbruch).

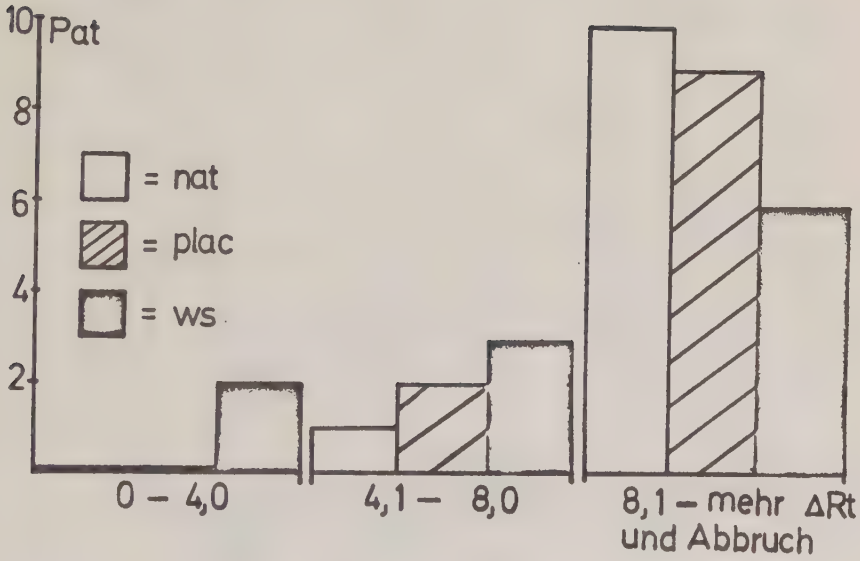


Abb. 5:

Anstieg der Resistance (ΔRt)im Belastungstest a) ohne Medikament (nat), b) nach Gabe eines Placebo (plac) und c) nach Inhalation von Wirksubstanz DNCG (ws). Die Wirkung nach Inhalation von DNCG war sehr gut bei 2 Kindern (ΔRt < 4,1 cm H_2O/l/s), sie war mässig bei 3 Kindern (Δ Rt 4,1 - 8,0 cm H_2O/l/s) und bei 6 Kindern war praktisch keine Wirkung festzustellen (Δ Rt 8,1 cm H_2O/l/s und mehr bzw. Abbruch der Reaktion).

Abb. 6:

Verhalten des Blutdrucks in der Vorbehandlungsperiode für die Gruppe I (HC 20-511) und Gruppe II (DNCG). Aufgetragen sind Mittelwert und Standardabweichung.

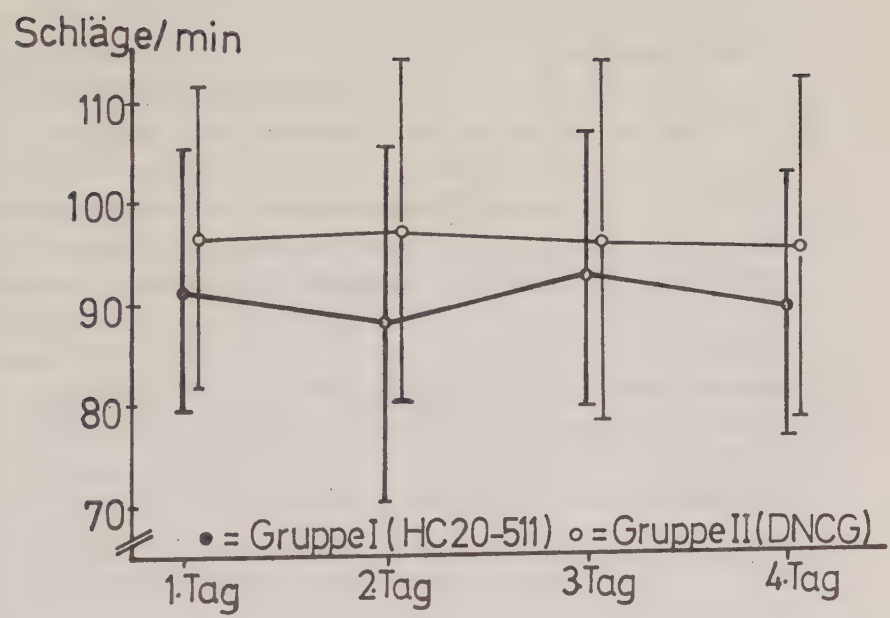


Abb. 7:
Herzfrequenzverhalten in der Vorbehandlungsperiode für Gruppe I (HC 20-511) und Gruppe II (DNCG). Aufgetragen sind Mittelwert und Standardabweichung.

BEHANDLUNGSPROTOKOLL 1

Bogen 1

Name ..... Datum .....

	RR	ZEIT	PEF	HF.			MEDIKAMENTE	KLIN.BEOBACHTUNGEN
1. Tag		8.00						
		12.00						
		16.00						
		20.00						
2. Tag								
		8.00						
		12.00						
		16.00						
		18.00						
3. Tag								
		8.00						
		12.00						
		16.00						
		20.00						
4. Tag								
		8.00						
		12.00					LAUFBELASTUNG	

Bogen 2

DATUM: .....

NAME: .....

BELASTUNG (ANKREUZEN)

1 NATUR ☐

2 PLACEBO ☐

3 L A U F NACH TESTSUBSTANZ ☐

IN RUHE	NACH BELASTUNG						
	SOFORT	2'	4'	6'	8'	10'	NACH BRONCHOLYSE
R_T							
TGV_{EX}							

Name .....

Vorname .....

BEGLEITERSCHEINUNGEN nach Angabe des Patienten

	SEDATION tagsüber	MÜDIGKEIT	MUND TROCKEN	SCHWINDEL	MAGENDRUCK	BRECHREIZ	ERBRECHEN	APPETITSTEIGERUNG	APPETITMINDERUNG	DATUM
1. Tag										
2. Tag										
3. Tag										
4. Tag										

Bogen 4

Initialen:

a) Art der Nebenwirkung:

b) Schweregrad:

c) Dauer der Nebenwirkung:

d) Erscheinungszeit:

e) evtl. Beziehung zur applizierten Substanz:

f) Angabe von Medikamenten, die gleichzeitig mit der zu prüfenden Substanz appliziert werden:

g) Behandlung zur Behebung der Nebenwirkungen:

Bogen 5

I N T E R A K T I O N E N sämtliche Begleittherapie und zusätzliche Therapie					
Präparat (Name und Form)	"Generic Name"	Dosis/Tag	Indikation	Behandlungsdauer von: bis:	Nebenerscheinungen - mit dieser Therapie in Zusammenhang stehend

Herrn Professor Dr. G.-A. von Harnack danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Herrn Priv. Doz. Dr. E.A. Stemmann möchte ich danken für die Überlassung des Themas sowie für seine hilfreiche Unterstützung bei den Untersuchungen.